



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 100 35 928.0

**Anmeldetag:** 21. Juli 2000

**Anmelder/Inhaber:** ASTA Medica AG, Dresden/DE

**Bezeichnung:** Neue Heteroaryl-Derivate und deren Verwendung als Arzneimittel

**IPC:** C 07 D, A 61 K

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

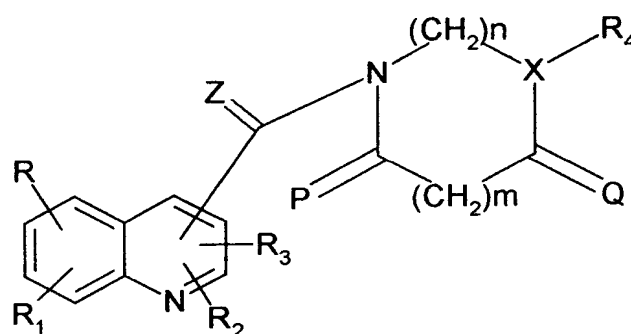
München, den 31. Mai 2001  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Hiebinger

**Neue Heteroaryl-Derivate und deren Verwendung als Arzneimittel**

- 5 Die Erfindung betrifft neue Heteroaryl-Derivate der allgemeinen Formel 1, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Tumoren.

Gemäß einem Aspekt der Erfindung werden neue Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1



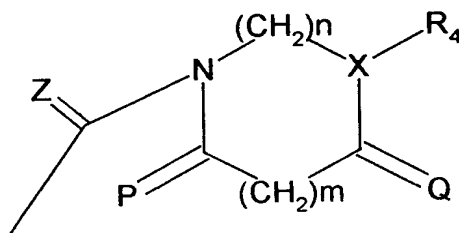
**Formel 1**

worin

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> wahlweise an den Chinolin-Kohlenstoffatomen C<sub>2</sub> bis C<sub>8</sub> gebunden sein können, gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy oder Phenylethyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl-amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen

substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise die Trifluormethylgruppe, Carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, vorzugsweise Ethinyl oder Propargyl, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, vorzugsweise Cyanomethyl, Aryl, wobei der Arylrest unsubstituiert oder ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, wobei zusätzlich R und R<sub>1</sub> oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einen kondensierten aromatischen 6-Ring mit dem Chinolin-Ring unter Bildung eines Acridinrings bilden können, der seinerseits wiederum mit den Resten R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> mit den vorstehend genannten Bedeutungen an beliebiger C-Atom-Ringposition substituiert sein kann;

Z Sauerstoff oder Schwefel ist, wobei der am Chinolin-Heterocyclus substituierte Rest



an den C-Atomen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> des Chinolin-Ringgerüsts gebunden sein kann;

P, Q unabhängig voneinander für Sauerstoff oder jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen;

X Stickstoff oder C-R<sub>5</sub> ist, wobei R<sub>5</sub> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht

5 n,m unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0-3 bedeuten, mit der Maßgabe, daß im Falle n=0 X eine CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-Gruppe, wobei R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe substituiert ist,

10 R<sub>4</sub> einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-  
15 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino oder Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann; einen (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-Rest, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest oder einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl- oder (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden  
20 mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl- oder (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl -Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren  
25 Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder  
30 ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy,

geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino, Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein kann;

5

sowie deren Struktur- und Stereoisomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze; bereitgestellt.

10

So lassen sich beispielsweise die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Formel (1) , welche ein oder mehrere Chiralitätszentren aufweisen und die als Racemate auftreten, nach an sich bekannten Methoden in ihre optischen Isomeren, also Enantiomere oder Diastereomere auftrennen. Die Trennung kann durch Säulentrennung an chiralen Pasen oder durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder unter Verwendung einer optisch aktiven Säure oder Base oder durch Derivatisierung mit einem optisch aktiven Reagenzes, wie beispielsweise einem optisch aktiven Alkohol, und anschließender Abspaltung des Restes erfolgen.

20

Desweiteren können die erfindungsgemäßen Chinolin-Derivate der allgemeinen Formel (1) in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Essigsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Embonsäure, Malonsäure, Trifluoressigsäure oder Maleinsäure in Betracht.

25

Außerdem lassen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der Formel (1), falls diese eine ausreichend saure Gruppe wie eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführt werden. Als Basen kommen hierbei beispielsweise

30

Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Lysin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

5 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1 bereitgestellt, worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und

10 R<sub>4</sub> einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino oder Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann;

15 einen Phenyl-Rest oder einen Naphthyl-Rest, die jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, 20 Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich 25 oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino, Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem 30 Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

einen 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest oder 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach

gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest oder 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert

oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnoliny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-Rest oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert



oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalaziny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, besonders bevorzugt 2-Methyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyln-Rest oder 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyln-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyln-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyln-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyln-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyln-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyln- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyln-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyln-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridyl-Rest, wobei der 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O)

substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, oder 5-Thienyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen

oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O)

substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest oder 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest oder 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O)

substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest oder 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest oder 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen,

Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet, sowie die Isomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und den pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze, davon.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, daß R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>,



R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für Phenyl steht, welches unsubstituiert oder mit ein bis fünf gleich oder verschiedenen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen verknüpft sein können.

5

Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, daß R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für 3,5-Dimethoxyphenyl steht.

10

Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>4</sub> die vorstehend genannten Bedeutungen besitzt, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom stehen, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen, m gleich Null ist und n für die ganze Zahl 2 steht.

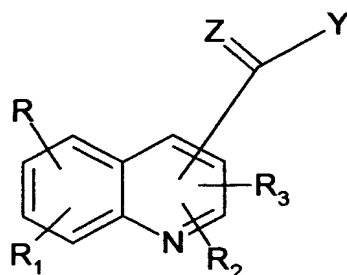
15

Gemäß einer weiteren Ausführungsform werden Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, dadurch gekennzeichnet, daß R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom, Z für ein Sauerstoffatom, X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen, m gleich Null ist, n für die ganze Zahl 2 steht und R<sub>4</sub> für einen 3,5-Dimethoxyphenyl-Rest steht.

20

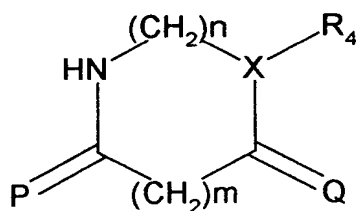
Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung von Chinolin-Derivaten gemäß der allgemeinen Formel (1) bereitgestellt, daß dadurch gekennzeichnet ist, daß eine Chinolincarbonsäure der allgemeinen Formel (2)

25



**Formel 2**

, worin R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und Y für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, -O-Tosyl, -O-Mesyl oder Imidazolyl steht, mit einem Amin der allgemeinen Formel (3)



**Formel 3**

, worin R<sub>4</sub>, X, P, Q, m und n die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, gegebenenfalls unter Verwendung von Verdünnungs- und Hilfsmitteln unter Bildung des gewünschten Chinolin-Derivate umgesetzt wird.

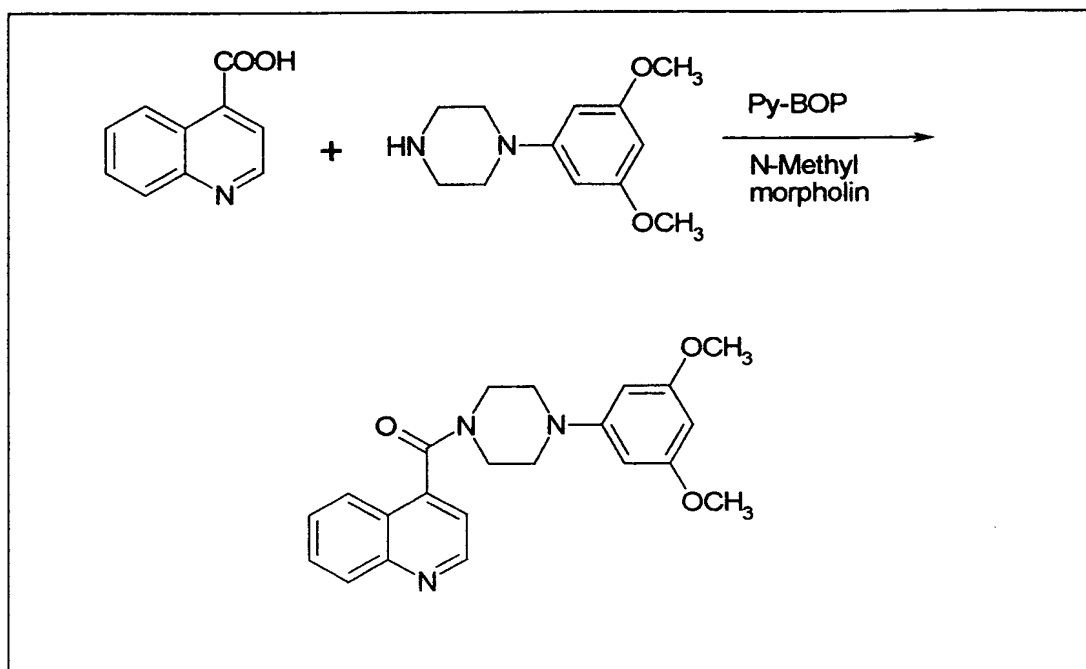
15

### Syntheseweg:

Die Verbindungen der allgemeinen Formel 1 sind gemäß dem folgenden Schema 1 erhältlich:

20

**Schema 1**



5

Die Ausgangsverbindungen (2) und (3) sind entweder im Handel erhältlich oder können nach an sich bekannten Verfahrensweisen hergestellt werden. Die Edukte (2) und (3) stellen wertvolle Zwischenverbindungen für die Herstellung der erfindungsgemäßen Chinolin-Derivate der Formel (1) dar.

Die gegebenenfalls zu verwendenden Lösungs- und Hilfsmittel und anzuwendenden Reaktionsparameter wie Reaktionstemperatur und –dauer sind dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt.

- 15 Die erfindungsgemäßen Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel (1) sind als Arzneimittel, insbesondere als Antitumormittel, zur Behandlung von Säugetieren, insbesondere dem Menschen, aber auch für Haustiere wie Pferde, Kühe, Hunde, Katzen, Hasen, Schafe, Geflügel und dergleichen geeignet.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Verfahren zur Bekämpfung von Tumoren in Säugetieren, insbesondere beim Menschen bereit gestellt, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens ein Chinolin-Derivat gemäß der allgemeinen Formel (1) einem Säugetier in einer für die Tumorbehandlung  
5 wirksamen Menge verabreicht wird. Die für die Behandlung zu verabreichende therapeutisch effektive Dosis des jeweiligen erfindungsgemäßen Chinolin-Derivates richtet sich u.a. nach der Art und dem Stadium der Tumorerkrankung, dem Alter und Geschlecht des Patienten, der Art der Verabreichung und der Dauer der Behandlung. Die Verabreichung kann oral, rectal, buccal (z.B. sublingual), parenteral (z.B.  
10 subkutan, intramuskulär, intradermal oder intravenös), topisch oder transdermal erfolgen.

Gemäß einem weiteren Aspekt der Erfindung werden Arzneimittel zur Tumorbehandlung bereitgestellt, welche dadurch gekennzeichnet sind, daß sie  
15 als wirksamen Bestandteil mindestens ein Chinolin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder einem pharmazeutisch verträglichen Salz davon, gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs-, Zusatz- und Trägersstoffen enthalten. Es kann sich dabei um festen, halbfeste, flüssige oder Aerosol-Zubereitungen handeln. Geeignete feste Zubereitungen sind beispielsweise  
20 Kapseln, Pulver, Granulate, Tabletten. Geeignete halbfeste Zubereitungen sind beispielsweise Salben, cremes, Gele, Pasten, Suspensionen, Öl-in-Wasser- und Wasser-in-Öl-Emulsionen. Geeignete flüssige Zubereitungen sind beispielsweise  
sterile wäßrige Zubereitungen für die parenterale Verabreichung, die isoton mit dem Blut des Patienten sind.

25 Die Erfindung soll anhand des nachfolgenden Beispiels näher erläutert werden, ohne darauf beschränkt zu sein.

### Ausführungsbeispi I

#### **1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-(4-chinoly-carbonyl) piperazin**

- 5 2g (11,5 mMol)-Chinolin-4-carbonsäure wurden in 80 ml DMF suspendiert. Unter Rühren gab man zu diesem Gemisch 1,74 g (17,2 mMol) N-Methylmorpholin, danach eine Lösung von 8,95g (17,2 mMol) Py-BOP (1-Benzotriazolyl-tripyrrolidinophosphoniumhexafluor-phosphat) und 2,56 g (11,5 mMol) 1-(3,5-Dimethoxyphenyl)-piperazin in 25 ml DMF. Es wurde 12 Std. bei RT gerührt, das
- 10 DMF im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über eine Kieselgelsäule (Kieselgel 60, Fa. Merck AG, Darmstadt) unter Anwendung des Elutionsmittels Dichlormethan/Methanol/25 proz. Ammoniak (90:10:1 V/V/V) gereinigt.

Ausbeute: 3,4 g (78,3% d.Th.)

- 15 Fp.: 146-148°C

#### **1. Anti-proliferative Wirkung an verschiedenen Tumor Zelllinien**

20

Die Substanz D-43411 wurde in einem Proliferationstest an etablierten Tumorzelllinien auf ihre anti-proliferative Aktivität hin untersucht. Der verwendete Test bestimmt die zelluläre Dehydrogenase Aktivität und ermöglicht eine Bestimmung der Zellvitalität und indirekt der Zellzahl. Bei den verwendeten Zelllinien handelt es sich

25 um die humane Cervixkarzinom Zelllinie KB / HeLa (ATCC CCL17), die murine lymphozytäre Leukämie L1210 (ATCC CCL-219), die humane Brustadenokarzinomlinie MCF7 (ATCC HTB22) und die ovariäre Adenokarzinomlinie SKOV-3 (ATCC HTB77). Es handelt sich hierbei um sehr gut charakterisierte, etablierte Zelllinien, die von ATCC erhalten und in Kultur genommen wurden.

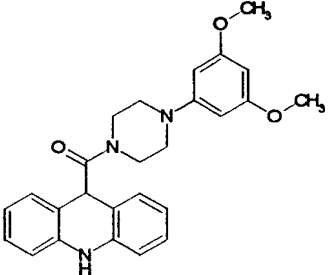
30

Die in Tab. 1 gezeigten Ergebnisse belegen eine sehr potente anti-proliferative Wirkung von

D-43411 an den Zelllinien SKOV-3, L-1210 und HeLa/KB. Aufgrund der Besonderheit des langsamen Wachstums der MCF7 Linie ist die Wirkung von D-43411 im

Versuchszeitraum von 48h nur gering (18% Hemmung bei 3.16 µg/ml; daher Angabe >3.16).

5 **Tab. 1** Zytotoxizität an Tumorzelllinien in-vitro  
 (Werte bestimmt aus 5 Substanzkonzentrationen)

D-Nummer	Struktur	MG	XTT - Assay IC <sub>50</sub> [µg/ml]			
			SKOV-3	L1210	KB/HeLa	MCF7
D-43411		429	<0.0003	<0.0003	<0.0003	>3.16

10

## 2. Methode

### 15 XTT-Test auf zelluläre Dehydrogenase-Aktivität

Die adherent wachsenden Tumorzelllinien HeLa/KB, SKOV-3 und MCF7 sowie die in Suspension wachsende L1210 Leukämiecellinie wurden unter Standardbedingungen im Begasungsbrutschrank bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> und 95% Luftfeuchtigkeit kultiviert. Am Versuchstag 1 werden die adherenten Zellen mit Trypsin / EDTA abgelöst und durch Zentrifugation pelletiert. Nachfolgend wird das Zellpellet im RPMI Kulturmedium in der entsprechenden Zellzahl resuspendiert und in eine 96-well Mikrotiterplatte

umgesetzt. Die Platten werden dann über Nacht im Begasungsbrutschrank kultiviert. Die Testsubstanzen werden als Stammlösungen in DMSO angesetzt und am Versuchstag 2 mit Kulturmedium in den entsprechenden Konzentrationen verdünnt. Die Substanzen in Kulturmedium werden dann zu den Zellen gegeben und für 45h im Begasungsbrutschrank inkubiert. Als Kontrolle dienen Zellen, die nicht mit Testsubstanz behandelt werden.

Für das XTT-Assay werden 1mg/ml XTT (Natrium 3'-[1-(phenylaminocarbonyl)-3,4-tetrazolium]-bis(4-methoxy-6-nitro)benzensulfonsäure) in RPMI-1640 Medium ohne Phenolrot gelöst. Zusätzlich wird eine 0,383 mg/ml PMS (N-Methyl Dibenzopyrazine Methylsulfat) Lösung in Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) hergestellt. Am Versuchstag 4 wird auf die Zellplatten, die inzwischen 45 h mit den Testsubstanzen inkubiert wurden, 75µl/well XTT-PMS-Mischung pipettiert. Dazu wird kurz vor Gebrauch die XTT-Lösung mit der PMS-Lösung im Verhältnis 50:1 (Vol:Vol) gemischt. Anschließend werden die Zellplatten im Begasungsbrutschrank für weitere 3h inkubiert und im Photometer die optische Dichte ( $OD_{490nm}$ ) bestimmt.

Mittels der bestimmten  $OD_{490nm}$  wird die prozentuale Hemmung relativ zur Kontrolle berechnet. Die anti-proliferative Wirkung wird mittels einer Regressionsanalyse abgeschätzt.

#### Beispiel I

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

(1) Wirkstoff	50,0 mg
(2) Milchzucker	98,0 mg
(3) Maisstärke	50,0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15,0 mg
(5) Magnesiumstearat	2,0 mg
Summe:	215,0 mg

**Herstellung:**

(1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert.  
Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden  
Tabletten gepreßt.

5

**Beispiel II**

**Kapsel mit 50 mg Wirkstoff**

**Zusammensetzung:**

	(1) Wirkstoff	50,0 mg
10	(2) Maisstärke getrocknet	58,0 mg
	(3) Milchzucker pulverisiert	50,0 mg
	(4) Magnesiumstearat	2,0 mg
	Summe:	160,0 mg

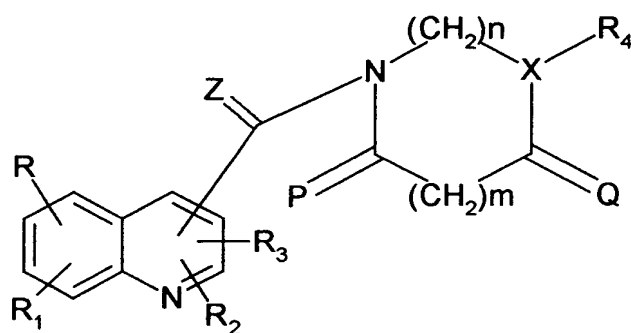
15 **Herstellung:**

(1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben. Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.



## Patentansprüche

### 1. Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1



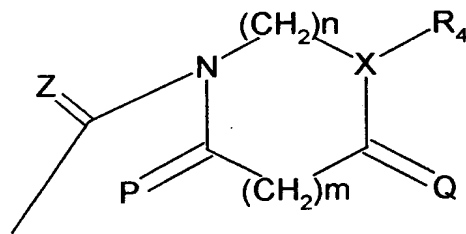
Formel 1

worin

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> wahlweise an den Chinolin-Kohlenstoffatomen C<sub>2</sub> bis C<sub>8</sub> gebunden sein können, gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylcarbonyl, vorzugsweise Acetyl, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, Halogen, Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy oder Phenylethyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl-amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, vorzugsweise die Trifluormethylgruppe, Carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, vorzugsweise Allyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkynyl, vorzugsweise Ethinyl oder Propargyl, geradkettiges oder verzweigtes Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl, vorzugsweise Cyanomethyl, Aryl, wobei der Arylrest unsubstituiert oder ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, geradkettigem

oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, vorzugsweise tert.-Butoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann, bedeuten, wobei zusätzlich R und R<sub>1</sub> oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> einen kondensierten aromatischen 6-Ring mit dem Chinolin-Ring unter Bildung eines Acridinrings bilden können, der seinerseits wiederum mit den Resten R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> mit den vorstehend genannten Bedeutungen an beliebiger C-Atom-Ringposition substituiert sein kann;

Z Sauerstoff oder Schwefel ist, wobei der am Chinolin-Heterocyclus substituierte Rest



an den C-Atomen C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> des Chinolin-Ringgerüsts gebunden sein kann;

X Stickstoff oder C-R<sub>5</sub> ist, wobei R<sub>5</sub> für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) Alkyl steht

n,m unabhängig voneinander eine ganze Zahl zwischen 0-3 bedeuten, mit der Maßgabe, daß im Falle n=0 X eine CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-Gruppe, wobei R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen, bedeutet und an dem der C=Z-Gruppe benachbarten Stickstoff-Atom ein Wasserstoff-Atom oder eine (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylgruppe substituiert ist,

$R_4$  einen geradkettigen oder verzweigten ( $C_1$ - $C_{20}$ )-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, Cyano, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxycarbonylamino, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, Amino, Mono- ( $C_1$ - $C_4$ ) Alkylamino oder Di- ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylamino substituiert sein kann; einen ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl-Rest, ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl- ( $C_1$ - $C_4$ )-alkyl-Rest oder einen ein oder mehrere Heteroatome ausgewählt aus der Gruppe N, O und S enthaltenden ( $C_2$ - $C_{10}$ )-Heteroaryl- oder ( $C_2$ - $C_{10}$ )-Heteroaryl- ( $C_1$ - $C_4$ )-alkyl-Rest, wobei der ( $C_1$ - $C_4$ )-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der ( $C_6$ - $C_{14}$ )-Aryl- oder ( $C_2$ - $C_{10}$ )-Heteroaryl -Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_7$ )-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxycarbonylamino, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkoxy, Carboxy, ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch ( $C_1$ - $C_2$ )-Alkylen-Gruppen, vorzugsweise eine Methylen-Gruppe verknüpft sein können, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono- ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylamino, Di- ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkyl, ( $C_3$ - $C_7$ )-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem ( $C_1$ - $C_8$ )-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono- ( $C_1$ - $C_4$ ) Alkylamino, Di- ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano- ( $C_1$ - $C_6$ )-alkyl substituiert ist, substituiert sein kann;

sowie deren Struktur- und Stereoisomeren, insbesondere Tautomere, Diastereomere und Enantiomere, und deren pharmazeutisch verträglichen Salzen, insbesondere Säureadditionssalze.

2. Chinolin-Derivate gemäß der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R, R1, R2, R3, X, Z, P, Q, n und m die in Anspruch 1 genannten Bedeutungen besitzen und

5

R4 einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)-Alkyl-Rest, welcher gesättigt oder mit ein bis drei Doppel- und/oder Dreifachbindungen ungesättigt sein kann und welcher unsubstituiert oder wahlweise an dem gleichen oder verschiedenen C-Atomen mit ein, zwei oder mehreren Aryl, Heteroaryl, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino oder Di- (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino substituiert sein kann;

10

einen Phenylring oder einen Naphthylring, die unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit einem oder mehreren Fluoratomen substituierten geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Aryl, das seinerseits unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Carboxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxycarbonyl, mit Trifluormethyl, Hydroxy, geradkettigem oder verzweigtem (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, Benzyloxy, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylamino, Cyano, geradkettigem oder verzweigtem Cyano-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert ist, substituiert sein können,

15

20

25

30

einen 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest oder 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen,

Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, oder 6-Pyridazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest oder 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 5-, oder 6-Pyrazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-Rest oder 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Cinnolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit

Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinazolinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Chinoxaliny-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-Rest oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der oder 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, oder 8-Phthalazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis fünffach gleich oder verschieden

mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest oder 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, besonders bevorzugt 2-Methyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl- oder 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyll-Rest oder 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyll-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 8- oder 9-[9H]-Purinyll-Rest unsubstituiert

oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyln-Rest oder 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyln-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 6-, 7- oder 8-[7H]-Purinyln-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyln- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyln-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Acridinyln-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyln- oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyln-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und



5 der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- oder 9-Phenanthridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis achtfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkoxy, vorzugsweise Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

10 einen 2-, 3-, 4-, 5,- oder 6-Pyridyl-Rest, wobei der 2-, 3-, 4-, 5,- oder 6-Pyridyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

20 einen 2-, 3-, 4-, 5,- oder 6-Pyridinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4-, 5,- oder 6-Pyridinyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 2-, 3-, 4,- oder 5-Thienyl-Rest oder 2-, 3-, 4,- oder 5-Thienyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 3-, 4,- oder 5-Thienyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-(C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Thiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen,  
10 Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-(C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isothiazolyl-Rest unsubstituiert  
20 oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest oder 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl (C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub> -C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, 5-, 6-, oder 7-Benzthiazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder  
30 verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy,

Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-Rest oder 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 4-, oder 5-Imidazolyl -Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
10 Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest oder 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis dreifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
20 Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, oder 5-Pyrrolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis vierfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
30 Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-

C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest oder 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 3-, oder 5-[1.2.4]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest oder 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 4-, oder 5-[1.2.3]-Triazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

30 einen 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest oder 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1- oder 5-[1H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder

mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5 einen 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest oder 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2- oder 5-[2H]-Tetrazolyl-Rest unsubstituiert oder mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, 10 Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

15 einen 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest oder 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 6-[1.3.5]-Triazinyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, 20 Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

25 einen 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest oder 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 2-, 4-, oder 5-Oxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, 30 Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-

Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

5

einen 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest oder 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 3-, 4-, oder 5-Isoxazolyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder zweifach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann;

10

15

einen 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest oder 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl-Rest unsubstituiert oder ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen oder Oxo (=O) substituiert sein kann und der 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl-Rest unsubstituiert oder ein- bis sechsfach gleich oder verschieden mit Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Halogen, Nitro, Amino, Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylamino, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Benzyloxy, Carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder ein- oder mehrfach mit Fluor substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkyl substituiert sein kann; bedeutet.

20

25

3. Chinolin-Derivate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für Phenyl steht, welches unsubstituiert oder mit ein bis fünf gleich oder verschiedenen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxygruppen substituiert ist, wobei benachbarte Sauerstoffatome auch durch (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylen-Gruppen verknüpft sein können.

30

4. Chinolin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, X, Z, P, Q, n und m die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen und R<sub>4</sub> für 3,5-Dimethoxyphenyl steht.

5 5. Chinolin-Derivate nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R<sub>4</sub> die vorstehend genannten Bedeutungen besitzt, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom stehen, Z für ein Sauerstoffatom und X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen, m gleich Null ist und n für die ganze Zahl 2 steht.

10

6. Chinolin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> jeweils für ein Wasserstoffatom, Z für ein Sauerstoffatom, X für ein Stickstoffatom, P und Q jeweils für zwei Wasserstoffatome (also -CH<sub>2</sub>-) stehen, m gleich Null ist, n für die ganze Zahl 2 steht und R<sub>4</sub> für einen 3,5-Dimethoxyphenyl-Rest steht.

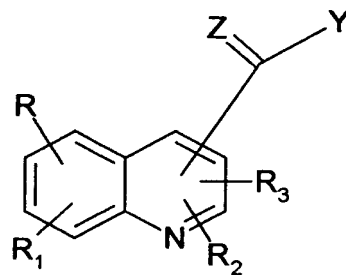
15

7. Chinolin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Arzneimittel.

20 8. Verwendung der Chinolin-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren in Säugetieren.

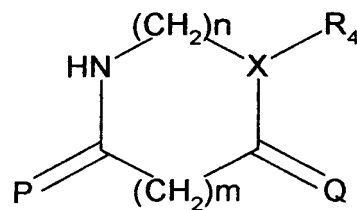
9. Verfahren zur Herstellung von Chinolin-Derivaten nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Chinolincarbonsäure der allgemeinen Formel (2)

25



**Formel 2**

, worin R, R1, R2, R3 die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und Y für eine Abgangsgruppe wie Halogen, Hydroxy, (C1-C6)-Alkoxy vorzugsweise Methoxy und Ethoxy, -O-Tosyl, -O-Mesyl oder Imidazolyl steht, mit einem Amin der allgemeinen Formel (3)



**Formel 3**

, worin R4, X, P, Q, m und n die vorstehend genannten Bedeutungen besitzen, gegebenenfalls unter Verwendung von Verdünnungs- und Hilfsmitteln unter Bildung des gewünschten Chinolin-Derivate umgesetzt wird.

15

10. Verfahren zur Behandlung von Tumoren in Säugetieren, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein Chinolin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 dem Säugetier in einer für die Tumorbehandlung wirksamen Dosis verabreicht wird.

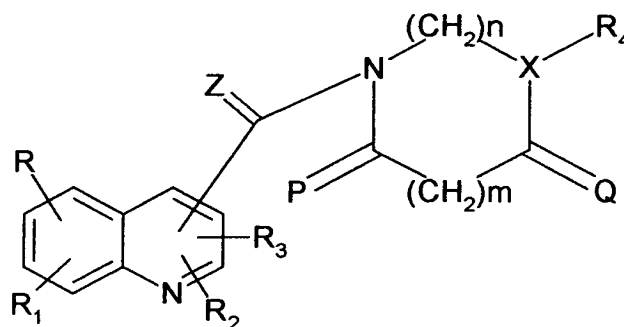
20



11. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es als wirksamen Bestandteil mindestens ein Chinolin-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 6 gegebenenfalls zusammen mit üblichen pharmazeutisch verträglichen Hilfs-, Zusatz- und Trägersstoffen enthält.

### Zusammenfassung

- Die Erfindung betrifft neue Chinolin-Derivate der allgemeinen Formel 1, deren  
5 Herstellung und Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Tumoren.



Formel 1